

# Metastatik Tümörlere Ortopedik Yaklaşım

Kaan Erler \*

İskelet metastazları tüm malin kemik lezyonlarının %70 ila 80'ini oluşturur<sup>(1)</sup>. Primer kemik tümörleri ile kıyaslandığında iskelet metastazları çok daha fazla görülür. Yaklaşık olarak her tanısı konan adenokarsinomun 1/3'ü iskelet metastazı yapar. Kemik; diğer filtrasyon organları olan akciğer ve karaciğerden sonra en sık metastaz alan bölgedir<sup>(1)</sup>. Bu organotropizm tümörlerin;

- drenaj yolları,
- geniş damar desteği,
- kemotaktik faktörler,
- medüller kemikle tümör hücrelerinin ilişkisiyle

açıklanabilir. Kemiklerde tümör metastazı; doğrudan invazyon, lenfatikler, hematojen yada doğal geçitler yolu ile olabilir. Hematojen yol en sık görülenidir. Primer tümörden dolaşıma kaçan herhangi bir hücre metastaz odağı oluşturabilir. Bu çok yönlü bir süreçtir. Bu süreçte kollajenaz, hidroksilaz, katepsin D ve proteaz gibi degradatif enzimlerin fonksiyonu önemlidir<sup>(2)</sup>.

İskelet metastazlı hastaların klinik görünümü çok çeşitlidir. Ortopedist primeri bilinen ve/veya bilinmeyen tümöre bağlı bir patolojik kırıkla veya anormal kemik taraması ile karşılaşabilir. Kanser tanısı konulmamış kemik metastazına bağlı kemik ağrısı ile hasta ortopedik değerlendirilmeye alınabilir. Tüm bu olgularda komplikasyonlardan kaçınmak ve tedaviyi standart hale getirmek için mantıksal basamaklardan oluşan bir tanı algoritmi izlenmelidir. İskelet metastazına yönelik sistematik yaklaşım çoğu olguda doğru tanıya götürür. Kemik metastazı tanısı konulan olguların yaklaşık %3 ila %4'ünde biyopsi yapılmasına rağmen primer tümör bulunamayabilir<sup>(3)</sup>. Tüm kanser türleri kemiğe metastaz potansiyeline sahiptir. Meme, akciğer, prostat, böbrek ve tiroid kanserleri iskelet metastazlarının %80'ini oluşturur. Hastaların %20'sinde yaşamlarının bir döneminde kansere bağlı metastaz tespit edilirken, %50'sinde kemik metastazları otopside tespit edilir.

Meme ve prostat kanserinde iskelet metastazı insidansı yüksektir. Prostat kanserli olgularda hastalıklarının bir döneminde iskelet metastazı ile karşılaşma oranı otopsi serilerinde %50-70 olarak gösterilmiştir<sup>(4)</sup>. Meme kanserli kadınlarda bu oran %85'lere kadar çıkmaktadır<sup>(5)</sup>. Kemik metastazlarının bu yüksek oranları, bu kanserlerin sık görülmesine ve prostat/meme kanserindeki uzun sağ kalıma bağlanabilir. Primer hastalığın tanısı esnasında iskelet metastazının da bulunması kötü prognostik faktördür.

## Yerleşim ve Klinik Sunum

İskelet sistemi metastatik hastalık için üçüncü sık lokalizasyondur. Karaciğer ve akciğere metastaz insidansı daha fazladır. Bu lokalizasyonlara metastaz ilerlemiş hastalığın göstergesidir. Bununla beraber bu hastalar son ana kadar asemptomatik kalabilir. Tüm kemiklerde metastatik hastalık görülebilmese rağmen aksiyel iskelette, appendiküler iskelete göre metastaz daha sık görülür. Appendiküler metastazlar çoğunlukla alt ekstremitenin proksimal kısmında görülür. Bazı karsinom metastazları spesifik olarak bazı kemiklerde sık görülür. Buna örnek olarak prostat verilebilir. Prostat karsinomu aksiyel iskelet ve kemik pelvise yayılma eğilimindedir. İskelet metastazlarının en sık görüldüğü kemikler; omurga, kotlar, pelvis, kranium ve proksimal femurdur. El ve ayaklara metastaz nadirdir ve çoğunlukla primer tümörü akciğerde lokalizedir<sup>(6,7)</sup>.

Metastatik kemik tümörünün klinik sunusu çeşitli olup sıklıkla lokalizasyonu ile bağlantılıdır. İskelet metastazlı hastaların temel şikayeti ağrıdır. Hastalar ani başlayan, hızla artan ve istirahatle geçmeyen ağrıdan şikayet ederler. Hastaları uyku- dan uyandıran gece ağrıları spesifik olmamasına rağmen, metastatik kemik hastalığı için önemlidir. Lezyonların %25'i ağrısız bir progresyon izleyebilir ve ancak kemik taraması veya radyografi sonrasında klinik olarak belirgin hale gelebilir<sup>(8)</sup>. Klavikula veya kaburgalar gibi düz kemiklerdeki lezyonlar diğer ağırlık taşıyan kemikler ile karşılaştırıldığında uzun

\* Doç. Dr. GATA Ortopedi ve Travmatoloji AD, Ankara

süre asemptomatik kalabilir. Bu lokalizasyondaki tümörler ancak patolojik kırıkla klinik bulgu verir. Kanseler üç tip kemik metastazı yaparlar. Bunlar osteolitik, osteoplastik ve mikst tiptir (Tablo 1). Osteoplastik metastaza bir örnek şekil 1 de verilmiştir.

**Tablo 1:** Sık kemik metastazı yapan tümörlerde radyolojik görüntü tipleri

Akciğer Böbrek Tiroid	OSTEOLİTİK (ağnı ve patolojik kırık riski fazla)
Prostat Mesane Mide (tamamı değil)	OSTEOLASTİK (çoğunlukla ağnsız ve patolojik kırık daha az)
Meme Over Serviks Testis Bazı Akciğer Ca tipleri	OSTEOLASTİK + OSTEOLİTİK (mikst)

### Kolumna Vertebralis

Spinal kemik metastazı omurganın herhangi bir yerinde görülebilir. Bununla beraber çoğu spinal kemik metastazı ön veya orta kolonu tutar. 40 yaşından büyük hastalarda ön kolonu tutan lezyonların ayırıcı tanısında: metastatik hastalık, enfeksiyon, hemanjiom, multipl myeloma, metabolik kemik hastalığı ve osteoporotik kompresyon kırıkları akla gelmelidir. Spinal metastazların bir çoğu asemptomatiktir. Semptomatik olanlarda ağrı ve nörolojik bulgular ön plandadır. Nörolojik disfonksiyon ve ağrı nedenleri;

1. Tümör kitlesi nedeniyle vertebra korteksinin ekspanse olması,
2. Tümörün çevresindeki sinir köklerine bası veya invazyonu,
3. Patolojik kırık,
4. Spinal instabilite,
5. Spinal kord basısıdır<sup>(9)</sup>.

Ağrı progresif ve geçmeyen karakterdedir. Mekanik ağrıdan farklı olarak daha çok istirahat ve gece ağrısı şeklindedir. Ağrı bazen radiküler tarzda olup disk herniasyon ağrısı ile karışabilir. Bilinen primer tümörlü hastalarda bu şekildeki ağrılarda spinal metastazlar akla gelmelidir. Skolyoz ve kifoz gibi spinal deformiteler spinal metastazlara bağlı oluşabilir.

Subakut olarak tipik nörolojik disfonksiyon gelişebilir. Kuvvetsizlik veya kavrama gücünde azalma nörolojik tutulumun ilk işaretleri olabilir. Tümör

metastazına bağlı myelopati dört mekanizma ile gelişir;

1. Genişleyen yumuşak doku kitlesi nedeniyle kordun bası altında kalması,
2. Spinal kanala kırık fragmanlarının bası yapması,
3. Vertebral kollapsa bağlı olarak spinal kordun bası altında kalması,
4. İntradural metastazdır<sup>(9)</sup>.

Spinal metastazlarda kuvvetsizlik ve ağrı bulguları, myelopati ve kauda equina sendromuna göre çok daha sık görülür.

### Pelvis ve Proksimal Femur

Kemik metastazlarında pelvis ve proksimal femur omurgadan sonra sık tutulan kemiklerdir. Metastatik tutulum; vertebrada %69 (sıklıkla anterior ve orta kolon), pelviste %41, femurda % 25, kraniumda %14 olarak bulunmuştur<sup>(10)</sup>. Pelvisin ağırlık taşıyan kısımlarını tutan patolojik lezyonlar hareketle artan ağrıya neden olur. Bunun sonucu olarak hastalar ortopediste antajik yürüyüş veya yürüyememe şikayetleri ile başvurabilirler.

Proksimal femur appendiküler iskelette en sık kemik metastazının görüldüğü yerdir. Patolojik kırık proksimal femurda sık olarak görülür. Tüm proksimal femurun patolojik kırıklarının %50'si femur boyunda, %30'u subtrokanterik ve %20'si intertrokanteriktir<sup>(10)</sup>. Trokanter minörün avülzyon kırığı iskelet olarak matür bir hastada altta yatan tümöral durum için patognomiktir. Proksimal femurdaki patolojik kırıklar bozulmuş mobilite, bozulmuş fonksiyon ve azalmış yaşam kalitesine sebep olur. Subtrokanterik ve intertrokanterik bölgeler patolojik kırık tespiti için zorluklar içerdiğinden fonksiyonları korumak ve



**Şekil 1:** Femur distali osteoplastik kemik metastazı



**Şekil 2:** Tibia proksimal metafiz ve diafizinde osteolitik metastazı olan bir hastaya, profilaktik intra-medüller çivileme ve metafizer bölgenin kemik çimentosu ile güçlendirilmesi uygulanmış.

komplikasyonları önlemek için erken tanı ve profilaktik tespit önemlidir (Resim 1, 2)

### Üst Ekstremitte

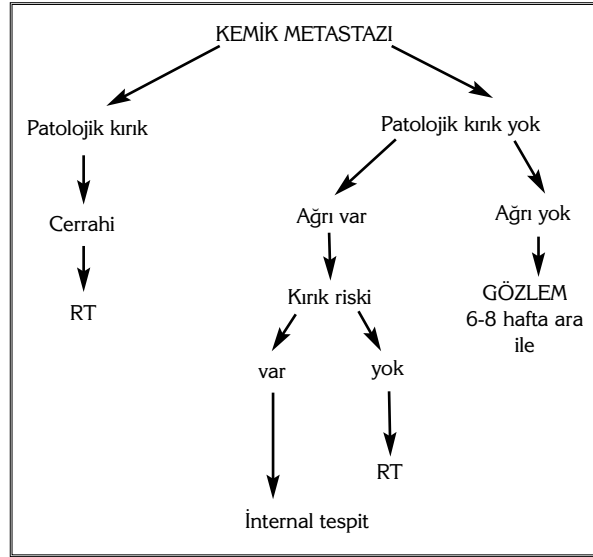
Üst ekstremitede kemik metastazları sıklıkla humerusta gözlenir. Tüm kemik metastazlarının %10-15'i üst ekstremitede görülür<sup>(11)</sup>. Üst ekstremitte metastazları hastanın hijyen, günlük aktivitelerini gerçekleştirme ve beslenmesini bozar. Hastanın çoklu metastaza bağlı alt ekstremitte tutulumunda yardımcı yürüme araçlarını kullanmasını zorlaştırır. Üst ekstremitte metastazlarında ağrı ve patolojik kırık sık görülen bulgulardır. Rutin akciğer ve kemik taramaları esnasında rastlantısal olarak tespit edilebilirler.

### Tedavide Genel Prensipler

Metastatik kemik tümörlerinin tedavisinde amaç beş ana başlık altında toplanabilir. Bunlar; ağrıyı azaltmak, patolojik kırık gelişmesini önlemek, mobilite ve fonksiyonu iyileştirmek, yaşam kalitesini yükseltmek ve yaşam süresini uzatmaktır. Metastatik kemik tümöründe patolojik kırık geliştikten sonra sağ kalım azalmakla beraber ortalama 19 aydır. (prostat 29 ay, meme 23 ay, böbrek 12 ay, akciğer 4 ay). Tüm karsinomların %9'unda patolojik kırık gözlenir<sup>(12)</sup>. Metastatik kemik tümörlerin cerrahi planlamasında aşağıdaki tedavi algoritmini izlemek doğru olacaktır (Tablo 2).

Özellikle, patolojik kırık risk kriterlerinin varlığında internal tespit uygulanmalıdır. (Şekil 2) Bu aşı-

**Tablo 2:** Metastatik tümörlerde cerrahi tedavi algoritması (RT:Radyoterapi)



mada patolojik risk kriterlerinin tam olarak ortaya konulması gereklidir. Bu kriterler;

- Diyafizer kortekste %50'den fazla destrüksiyon,
- %50-%75 metafizer destrüksiyon,
- Subtrokanterik femoral bölgede permeatif destrüksiyon,
- Radyoterapiyi rağmen devam eden ağrıdır.

Uzun kemik metastazlarında patolojik kırık riskini değerlendirmek için 1989 yılında Mirels'in önerdiği skorlama sistemi hala geçerliliğini korumaktadır. (Tablo 3) 12 puanlık bu istemde 8'in üzerinde bir skor olması yüksek patolojik kırık riskine işaret eder ve internal tespit gerektirir. Buna karşın 7'nin altındaki lezyonlarda sadece radyoterapi yeterli olabilir.

İnternal tespit ağrıyı azaltır. Risk faktörlerinin çok iyi değerlendirilmesi ile yapılacak profilaktik internal

**Tablo 3 :** Uzun kemik kırıklarında patolojik kırık riskinin belirlenmesinde Mirels'in skorlama sistemi (Mirels H: Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clin Orthop 1989, (249):256-64.)

Değişken	Skor		
	1	2	3
Yerleşim	Üst ekstremitte	Alt ekstremitte	Trokanterik bölge
Ağrı	Hafif	Orta	Mekanik
Lezyon tipi	Blastik	Mikst	Litik
Diyafize göre lezyonun çapı	1/3 (-)	1/3-2/3	2/3 (+)

tespit, patolojik kırığı önler ve buna bağlı fonksiyon kaybı engellenir<sup>(12)</sup>. Cerrahi internal fiksasyon;

- Sağ kalımın 6 haftadan uzun olması,
- Hastanın genel durumunun cerrahiye uygun olması,
- Yapılacak internal tespit sonrası mobilizasyon beklentisinin olması,
- Fokal kemik lezyonunun proksimal ve distalindeki kemiğin yapısının ve kalitesinin internal tespiti destekleyebilmesi,
- Yeterli dozda RT'ye rağmen ağrının devam etmesi (4 hafta geçmesine rağmen) durumlarında uygulanabilir.

Metastatik kemik tümörlerinde kemik destrüksiyonu, tümör hücresinden çok osteoklastların aktivasyonundan kaynaklanır. Bu nedenle osteoklastik kemik destrüksiyonunun önlenmesi için anti-rezortif ajanların (bifosfanatlar) kullanımı, özellikle cerrahi stabilizasyonun zorlaştığı çoklu kemik metastazlı olguların tedavisinde faydalıdır. Bunun için intravenöz pamidronate gibi ajanlar tercih edilir. N telopeptit (NTX) ve C telopeptit, kollajen tip 1 ile çapraz bağlantılıdır. Doğal kollajen parçalanmasından kaynaklanır ve kemik yıkımının bir göstergesidir. İdrarda NTX ölçümleri, bifosfanatların osteoklastik kemik rezorpsiyonundaki inhibitör etkilerini tespit etmek için kullanılabilir<sup>(13)</sup>.

Palyatif radyoterapi kemik metastazlarında öncelikle tercih edilen tedavi yöntemidir. Amaçları yeni yayılımı önlemek, yeni kemik oluşumunu sağlamak ve ağrı palyasyonudur. Etkisini kanser hücrelerinde dejenerasyon ve nekroz oluşturarak gerçekleştirirken, fibröz doku proliferasyonu, kollajen fibrillerin oluşumu ve kanlanmayla birlikte osteoblastik migrasyon ve aktiviteyi arttırarak gösterir. Özellikle prostat kanserinin kemik metastazları radyoterapiye çok duyarlıdır. Bunu meme kansinomalara takip eder<sup>(14,15)</sup>. Hipernefrom metastazları tipik olan radyoterapiye dirençlidir. Bu hastalarda sağ kalımın da uzun olması nedeniyle, sadece internal tespit yapıp daha sonra radyoterapi verilen patolojik kırıklarda, tümör progresyonu sonrası implant yetmezliği kaçınılmazdır. Hipernefromu olan patolojik kırıklarda, internal tespit yerine rezeksiyon ve prostetik replasman seçeneği tercih edilmelidir.<sup>(25)</sup>

Metastatik meme ve prostat kansinomlarında hormon tedavileri uygulanabilir. Özellikle meme kansinomlarında tamoksifen kullanımı, östrojen-progesteron reseptörü negatif olanlarda %30 iken

pozitif olanlarda %50-75 oranında etkilidir. Meme kansinomlarında metastaz çoğunlukla mikst tip olup, takip grafileri ile fokal kemik lezyonunu ve bunun üzerine hormon ve kemoterapi etkinliğini izlemek olasıdır<sup>(16)</sup>. Meme metastazında tedaviye olumlu yanıt, osteoklastik yıkım sahasındaki osteoblastik aktivite artışı ve ağrının buna bağlı olarak azalmasıdır. Prostat kansinomlarında östrojen kullanımı veya anti-androjenik ilaçların uygulanmasıyla olguların bir kısmında iyi cevap alınabilir. Tiroid, böbrek ve multipl myelomanın metastatik kemik sahasındaki neovaskülarizasyonu diğer tümörlere göre daha fazladır. Cerrahi öncesi embolizasyon, ameliyat sırasında kan kaybını azaltacaktır. Bu durumlarda tümörün intra-lezyonel küretajını takiben kemik çimentosu ile defektin doldurulması gerekir. Ortopedistin sistemik yaklaşımı hastanın sağ kalımını arttırır.

### Tedavi Algoritması

İskelet metastazları değişik senaryolar ile değerlendirilir. En sık görülen senaryo primer tümörü bilinen hasta grubu olup kemik ağrısı, şüpheli radyografik görünüm veya patolojik kırıkla ortopedi merkezlerine başvururlar. Diğer bir senaryo primer tümörü bilinen, rutin kemik taramalarında artmış kemik tutulumu olan asemptomatik hasta grubudur. Üçüncü senaryo primer tümörü bilinmeyen destrüktif kemik lezyonu veya patolojik kırıkla başvuran hasta grubudur. Sonuncusunda iskelet metastazı altta yatan primer malinitenin ilk bulgusu olabilir. Her olguda ortopedist sistematik bir yaklaşımla doğru tanı için klinik ve radyolojik verileri irdelemelidir.

Kemik malinitesinden şüphelenilen hastanın değerlendirilmesi iyi bir öykü ve fizik muayene ile başlar. Bunu laboratuvar ve görüntüleme çalışmaları takip eder. Öykü, hastanın şikayetleri ve seyri üzerine odaklanmalıdır. Kemik metastazlı hastalar tipik olarak sinsi başlayan ağrı tarif etmelerine rağmen, patolojik kırıklı hasta travma olmaksızın veya küçük bir travma sonrası akut başlayan ağrıdan şikayet eder. Eğer hastanın hikayesi derinleştirilirse, patolojik kırık olan bölgede, öncesine ait şikayetlerden bahsedebilir.

Her kemik metastaz görüntüsü kansinom mudur? Cerrahi işlem yapmadan önce mutlaka lezyonun ne olduğu anlaşılmalıdır. Aksi takdirde, sarkomlu bir femur diyafizine intramedüller çivi yer-

leştirilmesi olası bir hatadır. Dolayısıyla sarkomu intra-lezyonel, karsinomu en blok rezeke etmek istemiyorsanız tanı algoritmi size yol gösterecektir<sup>(11,17)</sup>.

Fizik muayene; kas iskelet sistemi ile sınırlı kalmayıp tüm derinin muayenesi ve tüm palpe edilebilir kitleleri ve organları içermelidir. Özellikle lenf zincirlerinin (aksiller, supraklavikular, servikal ve inguinal zincirler önemlidir) palpasyonu ve bu bölgelerde tespit edilecek ağrısız büyümeler bir tümörün habercisi olabilir. Bir genel cerrah tarafından yapılacak meme ve rektum muayenesi bir çok tümörün erken tanısını sağlayabilir.

### Serum Tümör Belirteçleri

Serum tümör belirteçleri (marker), primer tümörü bilinmeyen grupta primer tümörün tespitinde yararlı olabilir. Karsinoembriyjenik antijen (CEA), CA 125 ve CA19-9'un kanser taramasında rolleri olmasına rağmen, özgüllüklerinin düşük olması nedeniyle primer tümörün saptanmasında anlamlı değildirler<sup>(2)</sup>. Serum alfa fetoprotein (AFP), fetal kaynaklı serum proteini olup teratokarsinom, embriyonal hücreli kanser ve karaciğer kanserinde yükselebilmeye rağmen, normal hastalarda da yüksek seyredebilir. Fakat bu proteinin 1000 ng/ml üzerine çıkması malinite açısından önemlidir. Beta HCG düzeyi, normal bireylerde de yüksek olabilir, ancak doğurgan dönemini geçmiş kadınlardaki yüksekliği genital bir kansere işaret edebilir. 50 yaşın üzerinde radyogramların blastik veya sklerotik görünüm verdiği primeri bilinmeyen bir tümörde PSA (prostat spesifik antijen) yüksekliği, metastatik prostat kanserine işaret eder. Bunun yanında mikst tip (osteoblastik+osteolitik) kemik lezyonu tespit edilen bir kadında CEA ve CA27-29 yüksekliği meme kanserinden şüphe ettirir. Kadınlarda meme kanseri sıklığından dolayı rutin meme muayenesi yanında tarama amaçlı mammografik inceleme primer tümörün tespitinde yararlıdır<sup>(5)</sup>.

### Hiperkalsemi

Kemik metastazı olan bir karsinomun metabolik komplikasyonlarından birisi de hiperkalsemidir. 498 meme kanserli hastayı inceleyen bir çalışmada, ilk kemik metastazı olan olguların % 17'sinde hiperkalsemi saptanmıştır<sup>(26)</sup>. Serum kalsiyum seviyesi 13 mg/dl üzerine çıkar ve fosfor düzeyi normale böbrek, akciğer, cilt, kalp ve damarlarda

ektopik kalsifikasyonlar oluşur, merkezi sinir sistemine ait yan etkiler belirgin hale gelir. 15 mg/dl'nin üzerine çıkan kalsiyum seviyeleri kardiyak aritmiye yol açması nedeniyle hayati tehlike arz eder ve acil olarak tedavi edilmelidir.

### Görüntüleme Yöntemleri

Çeşitli görüntüleme çalışmaları kemiğe metastazın değerlendirilmesinde kullanılabilir. İskelet malinitesinden şüphelenilen tüm hastalarda lezyonun direkt radyografileri elde edilmelidir. Genelde kanser hikayesi olan hasta, ortopediste anormal kemik taraması sonrası direkt radyografisiz biyopsi uygulamak için başvurur. Biyopsiden önce hastanın sistematik olarak değerlendirmesi gereklidir. Direkt radyografiler, anormal sintigrafik tutulumu olan bir hastada enkondromu gösterebilir. Benin lezyonlarda kemik taramalarında tutulum olabilir. Bu lezyonların direkt grafilerle değerlendirilmesi, gereksiz biyopsi uygulamalarını engelleyecektir. Kemik metastazlarında direkt radyografide çoklu kemik lezyonları sık görülür. Metastatik kemik lezyonları radyografik olarak osteolitik, osteoblastik ve mikst tip olarak sınıflandırılabilir. Akciğer, böbrek ve tiroid karsinomları tipik olarak osteolitik, prostat kanseri osteoblastik, meme, over, testis ve bazı akciğer kanserleri mikst tip radyografik görüntü verir<sup>(17,18)</sup>.

Agresif görünümlü soliter kemik lezyonun değerlendirilmesi zordur, çünkü primer kemik sarkomları, kemik iliği hücreli tümörler ve soliter kemik metastazları düzensiz sınırlı, kortikal destrüksiyon ile seyredebilir. Periosteal elevasyon ve yumuşak doku yayılımı, primer kemik sarkomları için daha tipik olmasına rağmen, tek başına direkt radyografilerle primer kemik sarkomu ile metastatik kemik tümörü veya kemik iliği hücreli tümörlerinin ayırımı yapılamaz. Radyografik olarak agresif görünümlü soliter bir lezyon saptandığında daha ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır.

Kemik sintigrafisi, direkt radyografilere göre kemik harabiyetini saptamada daha hassas bir yöntemdir. Radyografik olarak kemik destrüksiyonun görülebilmesi için %40-50 oranında trabeküler kemik harabiyeti olması gerekir<sup>(18)</sup>. Omurga, pelvis ve skapula gibi üç boyutlu anatomisi olan kemiklerin radyografilerle tam olarak değerlendirilmesi zordur. Bu lokalizasyonlarda muhtemel iskelet malinitesi düşünülüyorsa, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve/veya bilgisayarlı tomografi

(BT) kullanılmalıdır. BT kortikal değişiklikleri, MRG kemik iliği ve tümörün muhtemel yumuşak doku uzanımını göstermede yararlıdır.

Malin görümlü bir lezyon ile karşılaşıldığında sinitgrafi ile kemik taraması uygulanmalıdır. Benzer şekilde anormal radyografik bulgu olmasa bile, açıklanamayan ağrı ve bilinen kanser öyküsünde kemik taraması yapılmalıdır. Anormal kemik taraması, soliter veya çoklu iskelet tutulumunu gösterebilir. Monostotik lezyonlar, primer odağı tespit edilene kadar primer malin kemik tümörü gibi düşünülmeli ve ortopedik onkoloğa yönlendirilmelidir. Buna karşın, polioyotik lezyonlar metastatik kemik tümörünü veya metabolik kemik hastalığını gösterir. Kemik taraması en uygun biyopsi yerinin tespitinde yararlıdır. Kemik taraması, kemik iliği hücreli tümörler için duyarlı değildir. Ayrıca osteoblastik cevabı olmayan yüksek oranda osteolitik tümörlerde de kemik taraması duyarlı değildir.

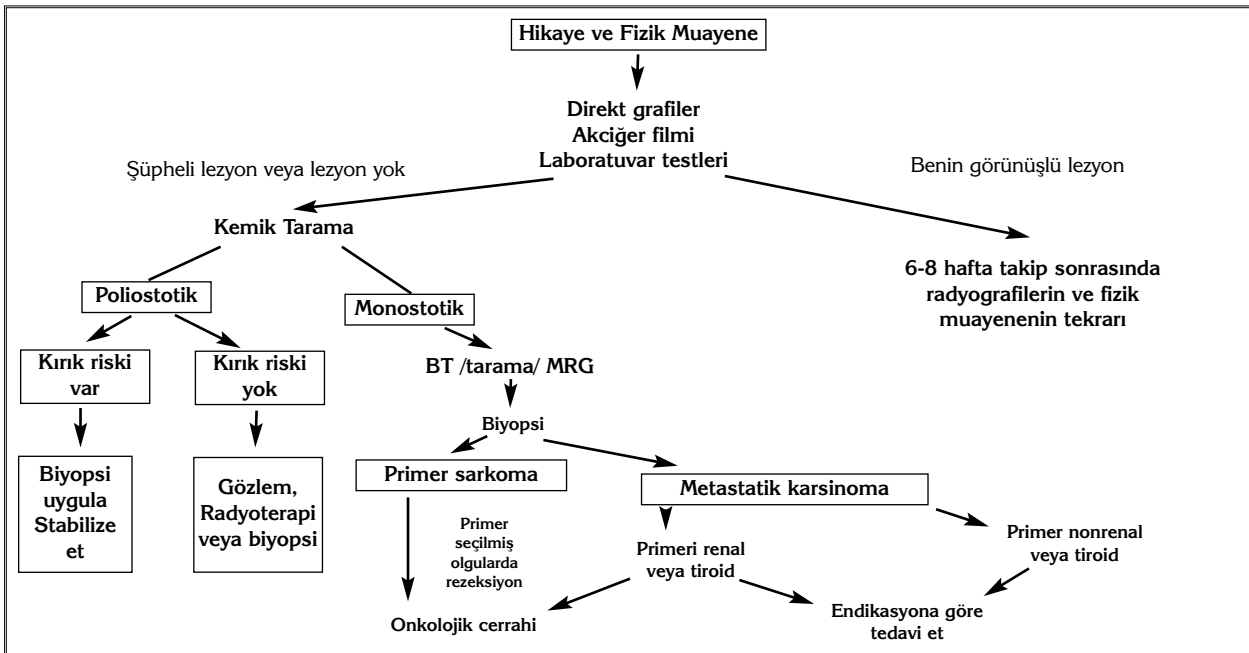
### Primer Tümörü Bilinen Hastanın Değerlendirilmesi

Kanser hikayesi olan hastalar, primer tümörlerinin tedavisini takip eden uzun hastalısız dönem sonrasında iskelet metastazı ile başvurabilir. Meme kanserinde 20 yıllık hastalısız dönem sonunda relapsın ilk işareti iskelet metastazı olabilir. Bu uzun hastalısız dönemden dolayı hasta kanseri yendiğini düşünerek ağrıları için başvurduğu ortopediste

Tablo 4 : Primeri belli metastatik tümürlü hastaya yaklaşım.

kanser hikayesini anlatmayabilir. Benzer olarak hekim, 5 yıllık hastalısız dönemi kür olarak değerlendirip metastaza yönelik hastayı irdelemeyebilir. Kanser hikayesi olan hastalarda kas-iskelet sistemi ile ilgili tüm şikayetlerde kemik metastazına yönelik değerlendirme yapılmalıdır. Ağrıyı artıran ve başlatan faktörler veya önemli travma olmaksızın kırık oluşması metastatik kemik tümörlerini düşündürmelidir.

Öykü ve fizik inceleme sonrasında metastaz şüphesi varsa ilgili alanın iki yönlü radyografisi çekilmelidir. Eğer iyi huylu lezyon görüldüyse fizik muayene ve radyografileri 6-8 hafta sonra tekrar etmek gerekir. Eğer destrüktif kemik lezyonu bulunursa, hemen biyopsi uygulamasından kaçınmak ve kemik taraması yapmak gereklidir. Direkt radyografilerde fokal kemik lezyonu saptanmasa bile kemik sintigrafisi faydalıdır. Daha hassas olan sintigrafi, radyolojik değişimler ortaya çıkmadan önce erken metastazı gösterebilir. Eğer kemik taramasında çoklu kemik lezyonları saptanırsa, tüm bu bölgeler direkt radyografiler ile patolojik kırık riski açısından değerlendirilmelidir. Kırık riski saptanırsa, cerrahi stabilizasyon esnasında biyopsi de uygulanmalıdır. Kırık riskine yönelik kanıt yoksa, tanıda da şüphe varsa en uygun yerden biyopsi alınmalıdır. Tanıda şüphe yoksa, ortopedist uygun kemoterapi veya radyoterapi ile palyatif tedavi yada lezyonun ilerleyişini takip yolunu seçmelidir. Kemik taraması



sadece tek bir noktada tutulum gösterirse BT ve/veya MRG gibi bölgesel görüntüleme çalışmaları biyopsiden önce yapılmalıdır. Primer tümörün rezeke edilebileceği veya primer kemik sarkomu tespit edilirse, hasta ortopedik onkoloji merkezine yönlendirilmelidir (Tablo 4)

### Primer Tümörü Bilinmeyen Hastanın Değerlendirilmesi

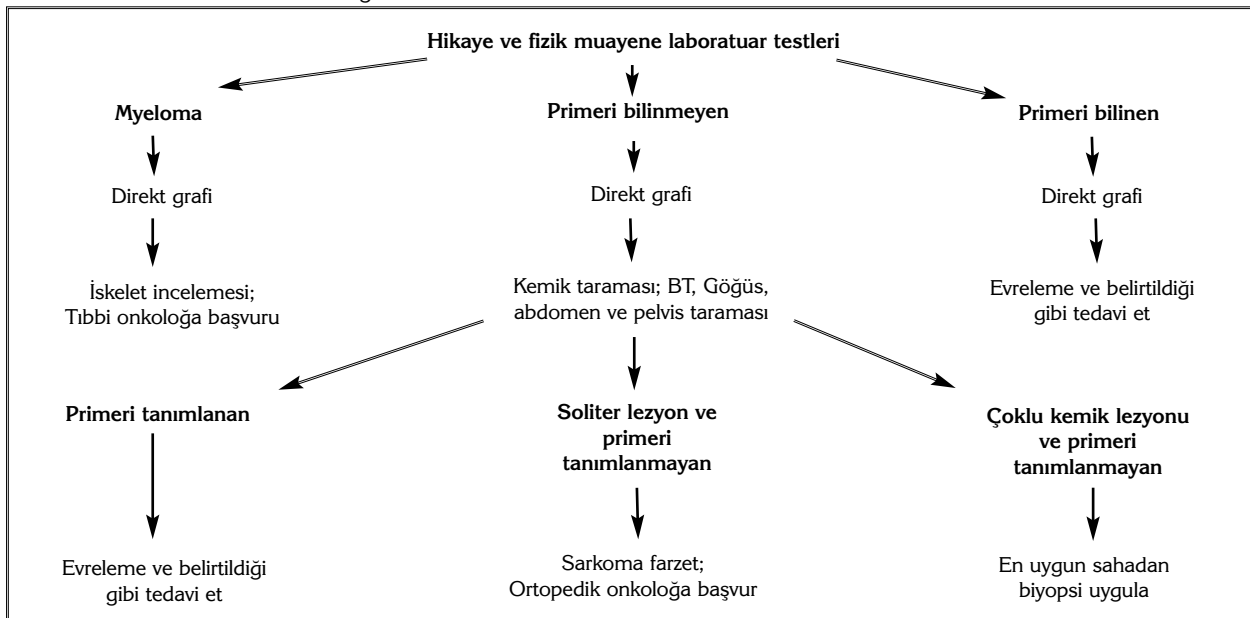
40 yaşın üzerindeki destrüktif kemik lezyon olan hastalarda metastatik kemik tümörü en muhtemel tanıdır. Bunu myeloma ve lenfoma izler. Kondrosarkoma, malin fibröz histiyositoma ve sekonder osteosarkoma gibi primer tümörler çok daha nadir görülür. Bununla beraber, bilinen malinite hikayesi olmayan ve soliter tümörlü hastalarda, aksi kanıtlanana kadar lezyonu primer kemik tümörü olarak değerlendirmek yerinde bir yaklaşım olacaktır. Daha önce de belirtildiği gibi, ilk değerlendirme tam bir hikaye ve fizik muayeneyi takip eden laboratuvar tetkiklerini içermelidir. Sıklıkla laboratuvar çalışmaları normaldir. Serum kalsiyum, fosfor, alkalen ve asit fosfataz seviyeleri sıklıkla yüksek olmasına rağmen hiçbiri kemik metastazı için özgün değildir. Hiperkalseminin düzeyi ile kemik destrüksiyonun derecesi arasında bir korelasyon gösterilememiştir<sup>(19)</sup>. Serum ve idrar protein immuno-elektroforezi multipl myelomlu hastaların ayırıcı tanısında kullanılabilir. İdrar tahlilinde gizli kan, böbrek veya mesanenin primer tümörüne bağlı olabilir. Tam

kan tetkiki sonucunda anemi tespit edilmesi myeloma, hematolojik malinite veya gastrointestinal maliniteleri akla getirmelidir. Osteomyelitli hastalarda periferik beyaz küre sayımı durumun kronikliğine bağlı olarak yükselebilir. Sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein, enfeksiyon durumlarında yükselebilir. Bu iki değer, malinitelerde ve otoimmün hastalıklarda da yükseldiğinden özgün değildirler. Hastaya cerrahi işlem veya biyopsi gerekiyorsa protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanına bakılmalıdır.

Primer karsinomayı gösteren bulgu yoksa sintigrafi ile kemik taraması yapılmalıdır. Kemik taramasında böbreklerde asimetrik aktivite tutulumu, primer tümör olarak böbreği düşündürür. Eğer primer tümör şüpheli kalırsa göğüs, abdomen ve pelvisin tomografi çalışması yapılmalıdır. Primer tümörü tespit edilmeden önce metastatik kemik tümörü bulunan hastaların çoğunda tümör akciğer veya böbrek kaynaklıdır. Bu tümörler çok büyük boyutlara gelmeden erken dönemde kemik metastazı yaparlar<sup>(20)</sup>. Akciğeri primer odak olarak düşündürecek hilar adenopati veya pulmoner lezyonlar göğüs tomografisi ile tespit edilebilir. Karaciğer, renal ve gastrointestinal karsinomları tanımlamak için abdominal bilgisayarlı tomografi faydalıdır. Primer tümörü bilinmeyen iskelet metastazlı 40 hastada göğüs ve abdominal BT ile 11 hastada (%28) primer tümör tespit edilmiştir<sup>(21)</sup>.

Tüm hikaye, fizik muayene ve yukarıda

**Tablo 5** : Metastatik tümörlerde tanı algoritması.



bahsedilen tetkikler sonucunda primer tümör tanımlanamazsa, hastanın kemik lezyonu primer kemik sarkoması olarak kabul edilip onkolojik bir merkeze nakil edilmelidir. Eğer çoklu kemik metastazı tespit edilirse en uygun noktadan biyopsi uygulanmalıdır (Tablo 5).

### Biyopsi

Bir çok hastada için iskelet metastazının tanısının konulabilmesi veya kesinleştirilmesi için biyopsi gereklidir. Rougraff ve ark., 40 olguluk bir seride, primeri bilinmeyen metastatik lezyondan yapılan biyopsinin olguların sadece % 65'inde primer tümörü tanımlayabildiğini göstermişlerdir. Buna karşın, hikaye, fizik inceleme, rutin laboratuvar tetkikleri, ilgili kemiğin ve akciğerin iki yönlü grafisine ilave olarak, kemik sintigrafisi, akciğer karın ve pelvis tomografisi ile olguların % 85'inde primer tümör tanımlanabilmiştir<sup>(21)</sup>.

Primer kemik sarkomlarında, biyopsinin definitif rezeksiyonu yapacak cerrah tarafından yapılmaması çok ağır sonuçlara neden olur<sup>(22)</sup>. Tanımlanmış primer tümör kanıtı olmayan ve soliter kemik lezyonu olan hastalar biyopsi yapılmadan bir ortopedik onkoloji merkezine yönlendirilmelidir. Aktif hastalığı olmayan ancak kanser hikayesi olan hastalarda, destrüktif kemik lezyonu için biyopsi çok dikkatle yapılmalıdır. Bu hastalarda lezyon primer sarkoma veya sekonder malinite olabilir. Primer sarkoma düşünülen olgularda yapılacak biyopsi ileride uygulanacak ekstremitte koruyucu girişimlere engel olmayacak şekilde planlanmalıdır<sup>(22,23,24)</sup>. Çoklu kemik lezyonu olan ve primer tümörü tanımlanmış hastalarda metastazdan şüphe edilecek kesin kanıtlar varsa çoğu cerrah rahatlıkla biyopsi uygular.

İskelet metastazından şüphe edilen hastada biyopsi örneklerinin elde edilme teknikleri ince iğne aspirasyonu, kor iğne biyopsisi ve insizyonel biyopsiyi içerir. En uygun biyopsi tekniği lezyonun yerine, boyutuna, karsinoma hikayesinin olup olmamasına, primer tümörün tanısına, cerrahın ve patologun deneyimine göre değişir. Her olguda tanı için yeterli miktarda doku alınmalıdır. Enfeksiyon ayırıcı tanısında aerobik, anaerobik, fungal ve tüberkülin kültürleri alınmalıdır.

### Sonuç

Bir yandan kanser insidansı artarken, bir yandan da erken tanı ve tedavi ile insanlar hastalıkları ile

daha uzun yaşamaktadır. Bu da şüpheli iskelet metastazlı hastaların sayısını artırarak bunların değerlendirilmesinde ortopedik cerrahın rolünü artırmaktadır. Her olguda sistematik bir yaklaşım takip edilirse, şüpheli kemik metastaz olan hastalarda doğru tanı ve komplikasyonsuz tedavi olasılığı artacaktır.

*Yazışma Adresi: Doç. Dr. Kaan Erler  
GATA Ortopedi ve Travmatoloji AD,  
Etlik, Ankara  
e-posta: drkaanerler@yahoo.com*

### Kaynaklar

1. Hage WD, Abouafia AJ, Abouafia DM.: Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease; Orthop Clin North Am 2000, 31(4):515-28.
2. Bates SE: Clinical applications of serum tumor markers. Ann Intern Med. 1991, 5;115(8):623-38.
3. Brage ME, Simon MA: Metastatic bone disease: Evaluation, prognosis, and medical treatment considerations of metastatic bone tumors. Orthopedics 1992, 15(5):589-96.
4. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N: Metastasis in carcinoma : Analysis of 1000 autopsied cases. Cancer 1950, 3:74-85.
5. Durr HR, Muller PE, Lenz T, Baur A, Jansson V, Refior HJ: Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer. Clin Orthop 2002, 396:191-6.
6. Healey JH, Turnbull AD, Miedema B, Lane JM: Acrometastases: A study of twenty nine patients with osseous involvement of hands and feet. J Bone Joint Surg 1986, 68-A(5):743-6.
7. Libson E, Bloom RA, Husband JE, Stoker DJ: Metastatic tumors of bones of the hand and foot. Skeletal Radiol 1987, 16(5):387-92.
8. Wagner G: Frequency of pain in patients with cancer. Recent Results Cancer Res 1984, 89:64-71.
9. Weinstein JN: Differential diagnosis and surgical treatment of pathologic spine fractures. Instr Course Lect 1992, 41:301-15.
10. Sim FH: Metastatic bone disease of the pelvis and femur. Instr Course Lect 1992, 41:317-27.
11. Sparkes J: Upper limb bone metastases. Techniques in Orthopaedics 2004, 19(1):9-14
12. Hipp JA, Springfield DS, Hayes WC: Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone defects. Clin Orthop 1995, 312:120-35.
13. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman J, Knight RD: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complication in patients with breast cancer and lytic bone skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. N Engl J Med. 1996, 335(24):1785-91.
14. Janjan NA: Radiation for bone metastases: Conventional techniques and the role of systemic radiopharmaceuticals. Cancer 1997, 15;80(8 Suppl):1628-45.
15. Hainsworth JD, Greco AF: Treatment of patients with cancer of unknown primary site. N Engl J Med 1993, 329(4):257-63.



16. Malawer MM, Delaney TF: Treatment of metastatic cancer to bone. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Lippincott, Williams, Wilkins 3rd ed., 1989, s:2310-7.
17. Clohisy DR: Metastatic bone disease: future directions, *Clin Orthop* 2003, (415 Suppl):S95-9.
18. Rosenthal DI: Radiologic diagnosis of bone metastasis. *Cancer* 1997, 15;80(8 Suppl):1595-607.
19. Katzer A, Meenen NM, Grabbe F, Rueger JM : Surgery of skeletal metastases. *Arch Orthop Trauma Surg* 2002, 122(5):251-8.
20. Simon MA, Finn HA: Diagnostic strategy for bone and soft tissue tumors. *J Bone Joint Surg* 1993, 75-A(4):622-31.
21. Rougraff BT, Kneisl JS, Simon MA: Skeletal metastases of unknown origin: A prospective study of a diagnostic strategy. *J Bone Joint Surg* 1993, 75-A(9):1276-81.
22. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS: The hazards of the biopsy, *J Bone Joint Surg* 1996, 78-A(5):656-63.
23. Abouafia AJ: Biopsy. *Instr Course Lect* 1999, 48:587-90.
24. Buckwalter JA, Brandser EA: Metastatic disease of the skeleton. *Am Fam Physician*. 1997 55(5):1761-8.
25. Swanson KC, Pritchard DJ, Sim FH: Surgical treatment of metastatic disease of the femur. *J Am Acad Orthop Surg*. 2000, 8(1):56-65.
26. Coleman RE: Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997, 80 (8 suppl):1588-94.